

Aus der Neurochirurgischen Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Hirndurchblutung beim generalisierten Hirnödem
bei Katzen nach Wasserintoxikation
unter Berücksichtigung
des cerebralen Perfusionsdruckes**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Christopher Magawly
aus Celle

Mainz, Juli 1973

Aus der Neurochirurgischen Klinik
der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

HIRNDURCHBLUTUNG BEIM GENERALISIERTEN HIRNÖDEM BEI
KATZEN NACH WASSERINTOXIKATION UNTER BERÜCKSICHTI-
GUNG DES CEREBRALEN PERFUSIONSDRUCKES

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Christopher Magawly
aus Celle

Mainz, Juli 1973



Fachbereichsdekan:

Prof. Dr. H. LANGENDORF

Referent:

Prof. Dr. H. J. REULEN

Korreferent:

Prof. Dr. Dr. h. c. K. SCHÜRMANN

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG

METHODE

- a) Versuchsvorbereitung
- b) Erzeugung des Hirnödems und Versuchsablauf
- c) Bestimmungsmethoden und Auswertung

ERGEBNISSE

- a) Wasser- und Elektrolytgehalt nach Wasserintoxikation
- b) Veränderungen des MABP, CSFP und CPP nach Wasserintoxikation
- c) rCBF nach Wasserintoxikation

DISKUSSION

ZUSAMMENFASSUNG

TABELLENANHANG

LITERATURVERZEICHNIS

A B K Ü R Z U N G E N

MABP	=	main arterial blood pressure mittlerer arterieller Blutdruck
CSFP	=	cerebrospinal fluid pressure cerebrospinaler Druck
CSF	=	cerebrospinal fluid cerebrospinaler Liquor
CPP	=	cerebral perfusion pressure cerebraler Perfusionsdruck (= MABP-CSFP)
rCBF	=	regional cerebral blood flow regionale Hirndurchblutung
KG	=	Körpergewicht
VP	=	ventricular pressure Ventrikeldruck

E I N L E I T U N G

Beim ungeschädigten Gehirn wird die Hirndurchblutung den verschiedenen funktionellen Erfordernissen angepaßt (SCHMIDT, 1950; SOKOLOFF, 1955; SCHNEIDER, 1961; INGVAR, 1967; BALDY-MOULINIER, 1968; RINSBERG, 1968), wobei eine weitgehende Unabhängigkeit vom arteriellen Blutdruck bzw. vom cerebralen Perfusionsdruck besteht (FOG, 1933 und 1938; HÄGGENDAL, 1967 und 1970; HARPER, 1966; ZWETNOW, 1968 und 1970; JENNETT, 1970; MILLER, 1972).

Beim cerebralen Ödem ist dieser Regulationsmechanismus gestört, es kommt zu einer Hirndurchblutungsabnahme (OECONOMOS, 1969; CHRIST, 1969; BROCK, 1969 und 1970; LEWIS, 1972), die - wie die Arbeiten von FREI (1970) und HADJIDIMOS (1970) sowohl im Tierexperiment (Kälteläsion) als auch an Hirntumorpatienten (perifokales Ödem um Hirntumoren) gezeigt haben - direkt vom Wassergehalt im ödematösen Hirngewebe abhängig ist. Als Ursache der verminderten Gewebsperfusion wurde eine Erhöhung des lokalen Gewebedruckes postuliert, die eine Steigerung des cerebrovasculären Widerstandes bewirkt. Allerdings war bei den angeführten Untersuchungen der Schädel eröffnet und bei den Tumorpatienten intraoperativ zusätzlich die Dura eröffnet, so daß der Einfluß des intracraniellen Druckes, der bei schweren Formen von Hirnödemen regelmäßig erhöht ist, nicht berücksichtigt werden konnte.

In den vorliegenden Untersuchungen sollte der Einfluß des Ödems und des cerebralen Perfusionsdruckes auf die Hirndurchblutung untersucht werden. Um regionale Schwankungen zu vermeiden, wurde zur experimentellen Erzeugung des Hirnödems die Wasserintoxikation gewählt, welche zu einem generalisierten Hirnödem führt. Bei den Untersuchungen blieb der Schädel geschlossen, außerdem wurde in Abweichung von FREI (1970) und HADJIDIMOS (1970) die Hirndurchblutung mittels der 133 -Xenon-Clearance bestimmt.

M E T H O D E

a) Versuchsvorbereitung

Als Versuchstiere dienten ausgewachsene Katzen beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von $2,9 \pm 0,9$ kg. Jeweils 6 Tiere bildeten die Versuchsgruppen mit Wasserintoxikation, während zur Kontrollgruppe 9 Katzen gehörten.

Die Tiere wurden durch eine intraperitoneale Injektion von Nembutal (30 - 40 mg/kg Körpergewicht) narkotisiert, sie wurden tracheotomiert und mit Flaxedil relaxiert (anfänglich 2 mg/kg Körpergewicht i. v., später je nach Bedarf Erhaltungsdosen von 0,5 mg/kg Körpergewicht).

Die Beatmung wurde mit einer konventionellen Starling-Pumpe durchgeführt, wobei Atemvolumen und Atemfrequenz auf einen PaCO_2 von 29 - 33 mmHg abgestimmt waren. Durch Ligatur beider Harnleiter und der renalen Gefäße wurden die Tiere funktionell nephrektomiert. Nach Entfernung der Temporalmuskulatur wurden in die A. femoralis und die V. femoralis Polyäthylenkatheter eingebunden und der MABP über ein Statham-Element fortlaufend aufgezeichnet. Zur Registrierung des Liquordruckes wurde die Zisterna magna punktiert. Für die rCBF-Messung wurde die linke A. lingualis katheterisiert. Arterielle Blutproben wurden aus dem Femoraliskatheter zur Blutgasanalyse (Astrup-Mikro-Methode, Radiometer Kopenhagen) entnommen.

b) Experimentelle Erzeugung des Ödems und Versuchsablauf

Durch intravenöse Infusion von Aqua dest. entsprechend 50, 100, 150 und 200 ml/kg Körpergewicht wurde in den vier Versuchsgruppen ein generalisiertes Hirnödem von zunehmendem Schweregrad erzeugt. Scheinoperierte Tiere und Katzen mit entsprechenden Infusionen von physiologischer Kochsalzlösung dienten zur Kontrolle. Die regionale Hirndurchblutung wurde während der Kontrollphase, unmittelbar nach der Wasserinfusion und 60 bzw. 120 Minuten später gemessen. Nach der letzten rCBF-Messung wurde unter größter Sorgfalt und Schonung des Gehirns die Schädelkalotte entfernt und das Gehirn in situ durch Übergießen mit flüssigem Stickstoff innerhalb von Sekunden eingefroren. Mit vorgekühlter Säge und Meißel wurden kleine Proben von Hirnrinde und weißer Substanz zur Bestimmung des Wassergehaltes und der Metabolit-Konzentration (CrP, ATP, ADP, AMP, Glukose, Lactat und Pyruvat) entnommen. Über die Störungen des cerebralen Stoffwechsels beim Hirnödem nach Wasserintoxikation soll gesondert berichtet werden.

Nach Abschluß der operativen Versuchsphase war zum Nachweis etwaiger Bluthirnschrankenstörungen Evans Blue (2 %, 1 ml/kg Körpergewicht) i. v. injiziert worden. Tiere, die eine Blau-Zeichnung des Hirngewebes zeigten, wurden nicht in die Auswertung aufgenommen.

c) Bestimmungsmethoden und Auswertung

Die regionale Hirndurchblutung wurde nach der von LASSEN (1961) und den näheren Ausführungen von INGVAR (1962) unter Anwendung der $^{133}\text{-Xenon}$ -Clearance bestimmt. Dazu wurde während der Kontrollphase 0,2 ml einer Lösung des metabolisch inerten Edelgases $^{133}\text{-Xenon}$ (Amersham, England) und bei stärkerem Hirnödem bis 1,0 ml (entsprechend maximal 1 mCi) in die linke A. linguallis injiziert. Die Auswaschung des Indikators wurde mittels eines Szintillations-Zählers (11,5 mm Ø, NaJ-Kristalle), der parietal angebracht wurde, verfolgt. Die Impulse des Szintillations-Zählers wurden mit Hilfe eines Ratemeters (Meditronic) registriert und semilogarithmisch (über 2 Dekaden) aufgezeichnet. Unter Anwendung der stochastischen Analyse nach ZIERLER (1965) konnte die Auswaschkurve hinreichend genau in zwei Monoexponentialfunktionen zerlegt werden und die Fläche durch Integration dieser Funktion errechnet werden. Wenn I_1 und I_2 die Anfangshöhen der Monoexponentialfunktionen der langsamen und schnellen Komponente, $T_{1/2}$ und $T_{2/2}$ die entsprechenden Halbwertszeiten des Indikators im Gewebe sind und λ der Bluthirn-Verteilungs-Koeffizient ist, hat folgende Formel Gültigkeit (HUTTEN, 1972):

$$f = \frac{I_1 + I_2}{T_{1/2} \cdot I_1 + T_{2/2} \cdot I_2} \cdot \ln 2 \cdot 100 \text{ (ml/100 g/min)}$$

Entsprechend unterschiedlicher Hämoglobin-Konzentrationen, insbesondere unter der Wasserintoxikation (die Bestimmung des Hämoglobins erfolgte spektralphotometrisch), wurde der Blut-Hirn-Verteilungskoeffizient für 133 -Xenon, wie er von HOEDT-RASMUSSEN (1966) angegeben wurde, benutzt.

(Ein Blut-Hirn-Verteilungskoeffizient für ödematöse Hirngewebe liegt nicht vor.)

Zur Ausschaltung extrakranieller Streustrahlungen wurden beide Temporalmuskel vollständig entfernt. Der Szintillationszähler war mit einer Bleiröhre (Länge 22,5 cm, innerer Durchmesser 2,2 cm) abgeschirmt. Zusätzliche Bleiabschirmungen waren am Kopf der Tiere zur Abdeckung von Zunge und Kehlkopf angebracht.

Nach Entnahme von Gewebeproben aus Cortex und Mark bei Temperaturen um 0° C wurde der Wassergehalt dieser Proben durch 48-stündiges Trocknen bei 104° C bis zur Gewichtskonstanz bestimmt.

Die statistische Berechnung der Differenz zweier Mittelwerte wurde mit Hilfe des unverbundenen Student-t-Testes durchgeführt (CAVALLI-SFORZA, 1972).

ERGEBNISSE

a) Wasser- und Elektrolytgehalt nach Wasserintoxikation

Zwei Stunden nach einer intravenösen Infusion mit Aqua dest. von 50 ml, 100 ml, 150 ml und 200 ml/kg Körpergewicht war der Wassergehalt im Hirngewebe in Abhängigkeit von der infundierten Menge Aqua dest. angestiegen. So betrug der Unterschied zwischen den Kontrolltieren und den einzelnen Versuchsgruppen in der Hirnrinde (a) 0,4 %; 1,6 %; 2,6 %; 3,0 % und in der weißen Substanz (b) 1,5 %; 1,9 %; 4,0 %; 3,9 % (Tabelle 1).

In der Kontrollgruppe werden zwei scheinoperierte sowie sieben Tiere, die mit physiologischer Kochsalzlösung infundiert wurden (100 ml, 150 ml oder 200 ml/kg Körpergewicht) gemeinsam aufgeführt, da keine Unterschiede im Wassergehalt des Hirngewebes festgestellt werden konnten.

b) Veränderungen des MABP, CSFP und CPP nach Wasserintoxikation

MABP, CSFP sowie CPP zeigten in den einzelnen Versuchsgruppen ein unterschiedliches Verhalten, das in Abb. 1 dargestellt ist. Während der Infusion von Aqua dest. stieg bei allen Versuchsgruppen der zisternal gemessene Liquordruck an, wobei eine deutliche Abhängigkeit vom

Grad der Wasserintoxikation erkennbar wurde (die Infusionsgeschwindigkeit wurde in den einzelnen Gruppen möglichst konstant gehalten). In den folgenden 2 Stunden fiel der Liquordruck allgemein langsam wieder ab. Bei der Gruppe mit Infusion von 200 ml Aqua dest./kg Körpergewicht stieg jedoch der Liquordruck häufig auch nach Beendigung der Wasserinfusion noch weiter. Regelmäßig kam es in dieser Gruppe zur tonsillären Einklemmung. Nach einem kurzen abrupten und steilen Anstieg des CSFP sistierte dann die atem- und pulssynchrone Pulsation, womit eine exakte B_e stimmung des intrakraniellen Druckes bei der gewählten Versuchsanordnung nicht mehr gewährleistet war. Bei zwei Tieren trat diese Einklemmung bereits vor Ende der Infusion auf.

Auch der MABP stieg regelmäßig in Abhängigkeit von der infundierten Menge Aqua dest. an. Zwei Stunden nach Wasserintoxikation hatte er im allgemeinen den Ausgangswert wieder erreicht. Nur bei der Gruppe, bei der eine Wasserintoxikation von 200 ml Aqua dest./kg Körpergewicht durchgeführt wurde, lag der MABP deutlich unter dem Ausgangswert. Der cerebrale Perfusionsdruck (CPP) -errechnet aus der Differenz von MABP und CSFP- änderte sich dementsprechend wenig (Abb. 1). Die Verhältnisse sind für die einzelnen Gruppen, zwei Stunden nach der Wasserintoxikation, im unteren Teil der Abb. 2 dargestellt. Obwohl der CSFP mit Zunahme der Wasserintoxikation geringfügig anstieg, verringerte sich der CPP nach

Infusion von Aqua dest. von 50 - 150 ml/kg Körpergewicht nicht wesentlich. Bei der Versuchsgruppe mit einer Wasserintoxikation von 200 ml/kg Körpergewicht kam es jedoch infolge der akuten Hirndrucksteigerung regelmäßig zu einer sehr starken Abnahme des CPP, wobei allerdings infolge der tonsillären Einklemmung der CSFP und damit der CPP nicht exakt bestimmt werden konnte. Kurz vor der Einklemmung wurden zum Teil (unter dem Cushing-Reflex) CSFP-Werte von über 200 mmHg gemessen, wobei der MABP immer über dem CSFP lag. Negative CPP-Werte wurden nicht beobachtet. Bei ergänzenden Versuchen, bei denen eine direkte Ventrikelpunktion durchgeführt wurde, konnte der CPP allgemein über längere Zeit verfolgt werden, im Einzelfall über 2 Stunden nach der Wasserintoxikation.

Häufig kam es jedoch auch bei diesen Versuchen infolge des starken Hirnödems zu einem Kollabieren der Ventrikelwände und schließlich zu einem Sistieren auch der Ventrikelpulsation. Nach Beendigung der Wasserintoxikation wurde ein nahezu paralleler Abfall von MABP und VP registriert, wobei die CPP-Werte um 20 mmHg lagen.

c) rCBF nach Wasserintoxikation

Während der Kontrollperiode betrug der rCBF $29,5 \pm 1,4$ ml/100 g/min. Diese Werte wurden aus den Mittelwerten von drei bis vier Einzelmessungen bei jedem der 33 Tiere berechnet und entsprachen damit früher in unserem Labor gefundenen Werten. Der gleichzeitig gemessene arterielle pH betrug $7,46 \pm 0,012$; der PaCO_2 $31,6 \pm 0,37$ mmHg; der PaO_2 80 mmHg.

Der Einfluß der Wasserintoxikation auf den rCBF innerhalb der Versuchsgruppen ist in Abb. 1 dargestellt. Während der Infusion bzw. kurz danach kam es unter der Entwicklung des Hirnödems zu einer rCBF-Abnahme, sie änderte sich aber ein bis zwei Stunden nach der Wasserintoxikation kaum noch. Aus diesem Grunde wurden Vergleiche zwischen rCBF, CPP und Veränderungen des Hirngewebes erst nach Errichtung des osmotischen Ausgleiches durchgeführt. Die Durchschnittswerte des rCBF bei den verschiedenen Gruppen zwei Stunden nach Beendigung der Wasserintoxikation sind in Abb. 2 dargestellt. Die Hirndurchblutung fiel nach einer Infusion von 50 ml Aqua dest. zunächst noch nicht (leichter Anstieg), nahm jedoch nach Infusion von 100 ml, 150 ml und 200 ml Aqua dest. progressiv ab. Da die Wasserinfusion eine Vergrößerung des Blutvolumens und eine Blutverdünnung bewirkt, wurde bei den Kontrolltieren die gleiche Menge an physiologischer Kochsalzlösung infundiert, um zu klären, ob diese Veränderungen den rCBF beeinflussen. Es zeigte sich bei

diesen Tieren eine Zunahme der Durchblutung im Vergleich zur Kontrollphase. Unter Berücksichtigung dieses Ergebnisses wurden die Durchblutungswerte nach der Wasserintoxikation korrigiert. Die korrigierten Werte (gestrichelte Linie) dürften eher der Beziehung zwischen Wassergehalt und rCBF beim generalisierten Hirnödem entsprechen, wenn keine Hämodilatation oder Blutvolumenvermehrung vorliegt.

Der arterielle pH betrug bei den Versuchsgruppen nach Aqua dest.-Infusion von 50 ml/kg Körpergewicht $7,43 \pm 0,16$; nach 100 ml/kg Körpergewicht $7,51 \pm 0,028$; nach 150 ml/kg Körpergewicht $7,44 \pm 0,028$; nach 200 ml/kg Körpergewicht $7,44 \pm 0,025$. Die entsprechenden Werte des PaCO_2 lagen bei $32,9 \pm 1,02$; $31,7 \pm 1,25$; $32,0 \pm 0,94$ und $34,2 \pm 1,42$ mmHg. Gegenüber der Kontrollphase hatte sich also keine wesentliche Änderung ergeben. Bei der Versuchsgruppe mit Infusion von 200 ml/kg Aqua dest. Körpergewicht verliefen bei den meisten Tieren die Auswaschkurven sehr flach, manchmal entsprachen sie nahezu "Plateau-Kurven". Der Background wurde auch nach 60 - 120 Minuten nicht erreicht. Diese verlangsamte Auswaschung entspricht einer extrem niedrigen cerebralen Perfusion. Die kleinen anfänglichen "Peaks", die bei einigen Tieren aufgezeichnet wurden, dürften auf extracerebrale Streustrahlung aus dem Versorgungsgebiet der A. carotis externa zurückzuführen sein.

Um den Einfluß der Zunahme des Wassergehaltes im Hirngewebe auf die Hirndurchblutung zu verdeutlichen, wurden die rCBF-Werte gegen die Werte des Hirngewebswassers aufgezeichnet (Abb. 3). Da mit der 133 -Xenon-Auswaschkurve die regionale Hirndurchblutung von grauer und weißer Substanz erfaßt wird, wurde der rCBF in Annäherung an den Gesamtwassergehalt des Hirns dem arithmetischen Mittel aus dem Wassergehalt der Hirnrinde und dem Mark und damit einem Indikator für den Gesamtwassergehalt gegenübergestellt (der genaue Gewichtsanteil von Rinden- und Markwasser ist für das Katzenhirn insbesondere unter den Bedingungen des Hirnödems nicht genau bekannt). Die Abb. 3 zeigt, daß die Hirndurchblutung offensichtlich unabhängig vom CPP parallel zur Zunahme des Wassergehalts im Hirngewebe abnimmt.

Zwei Werte fallen aus dem Rahmen:

Bei + handelt es sich um ein Tier, das einen sehr niedrigen rCBF in der Kontrollphase zeigte, der sich unter einer Wasserintoxikation von 50 ml/kg Körpergewicht nicht änderte; bei ++ handelte es sich um ein Tier, bei dem es nach einer intravenösen Infusion von 100 ml/kg Körpergewicht zu einer ungewöhnlich starken Durchblutungsminderung kam.

Beim schweren Hirnödem (bei 2 von 6 Tieren nach einer Wasserintoxikation von 150 ml/kg Körpergewicht und bei allen Tieren nach einer Wasserbelastung von 200 ml/kg

Körpergewicht) kam es zu einem steilen Abfall der Hirndurchblutung. Schließlich wurden Clearance-Kurven abgeleitet, die für den Hirntod charakteristisch sind (BROCK, 1969; HADJIDIMOS, 1969; JORGENSEN, 1971).

Der Wassergehalt in den Gruppen mit einer Wasserintoxikation von 150 ml und 200 ml/kg Körpergewicht differierte jedoch nur unwesentlich.

WASSERINTOXIKATION (ml Aqua dest./kg Körpergewicht)

	Kontrollen	50	100	150	200
Rinde	$80,56 \pm 0,22$ (9)	$80,98 \pm 0,50$ (6)	$82,19 \pm 0,22$ (6) xx	$83,22 \pm 0,23$ (6) xxx	$83,55 \pm 0,30$ (6) xxx
Mark	$68,55 \pm 0,39$ (9)	$70,06 \pm 0,68$ (6)	$70,50 \pm 0,42$ (6) xx	$72,52 \pm 0,44$ (6) xxx	$72,43 \pm 0,70$ (6) xxx

Tabelle 1: Wassergehalt im Hirngewebe (Rinde und Mark) bei Versuchsende 2 Stunde nach Wasserintoxikation.

Die Wasserintoxikation wurde mit 50, 100, 150 und 200 ml Aqua dest./kg Körpergewicht durchgeführt. In den Kontrollen sind 2 scheinoperierte Normaltiere zusammen mit Katzen angeführt, die mit 0,9 % NaCl-Lösung (100, 150 und 200 ml/kg Körpergewicht) infundiert wurden. Zwischen diesen Tieren bestand kein Unterschied in Wasser- und Metabolitgehalt. In der Tabelle angegeben sind $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ in g/100 g Feuchtgewicht sowie die Anzahl der Einzelwerte in Klammern. Die statistische Berechnung der Differenz zweier Mittelwerte erfolgte mit Hilfe des t-Testes (unverbunden).

Es bedeuten $x = p < 0,05$, $xx = p < 0,01$, $xxx = p < 0,001$.

Berechnet ist die Differenz zwischen den Mittelwerten der Versuchsgruppen mit Infusion von 100, 150 und 200 ml Aqua dest./kg Körpergewicht und dem Mittelwert der Kontrollgruppe.

DISKUSSION

Es ist aus zahlreichen Arbeiten bekannt, daß durch eine Wasserintoxikation, d. h. eine Überwässerung des Organismus mit einer hypotonen Lösung ein generalisiertes cerebrales Ödem erzeugt wird (OBRADOR, 1943; DODGE, 1960; LUSE, 1960 und 1961; PAPPIUS, 1965; van HARREVELD, 1966 und 1967; HOSSMANN, 1968; WASTERLAIN I und II, 1968; WENDER, 1968; LEVIS, 1972; SCHÖNHALS, 1972). Nach der Einteilung von KLATZO (1967) ist dieses durch "hypotone Hyperhydration" erzeugte Ödem der Gruppe der zytotoxischen Hirnödeme zuzuordnen; es nimmt jedoch unter den bekannten Ödemformen insofern eine Sonderstellung ein, als mit der Zunahme des Wassergehaltes im Hirngewebe keine Zunahme, sondern eher eine Abnahme des Natrium- und Chloridgehaltes im Hirngewebe nachzuweisen ist (DODGE, 1960; PAPPIUS, 1965; STERN, 1966; van HARREVELD, 1966; WENDER, 1968; WASTERLAIN I, 1968; SCHÖNHALS, 1972). Die Erniedrigung der Serumosmolarität bewirkt eine Wasserverschiebung aus dem Serum in das Hirngewebe (BERING, 1952; STERN, 1966; van HARREVELD, 1966; WASTERLAIN I, 1968), die nach STERN (1964) bei einer Erniedrigung der Serumosmolarität um etwa 35 Milliosmol meßbar wird, innerhalb von Sekunden bzw. Minuten erfolgt - wie Versuche mit markiertem Wasser (D_2O) gezeigt haben (BERING, 1952) - und der infundierten Wassermenge bzw. dem osmotischen Gradienten zwischen Plasma und Hirngewebe proportional

ist (van HARREVELD, 1966; WASTERLAIN, 1968 I; SCHÖNHALS, 1972). Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen bei dieser Form des Hirnödems eine Schwellung der Neuroglia, insbesondere der Astrozyten und ihrer Fortsätze (KLATZO, 1967; WASTERLAIN II, 1968; TORAK, 1958) und nach älteren Untersuchungen der Hirnrinde der Oligodendrogliazellen (LUSE, 1960 und 1961). Der Extrazellulärraum scheint bei unversehrter Bluthirnschranke weniger betroffen. Eine Vergrößerung wird lediglich bei schwerer Wasserintoxikation (20 - 30 ml Aqua dest./ kg Körpergewicht) beobachtet, wobei das Mark schwerer betroffen zu sein scheint (WASTERLAIN, 1968 II; TORAK, 1958). Die Bestimmung des Thiosulfatverteilungsraumes mittels der ventrikulo-subarachnoido-cisternalen Perfusion ergab nach einer Wasserintoxikation von 50 ml/kg Körpergewicht keinen Hinweis für eine Vergrößerung des Extrazellulärraumes (SCHÖNHALS, 1972).

Im Blut tritt neben der beschriebenen Verminderung der Serumosmolarität bei der Wasserintoxikation eine Reihe weiterer Änderungen auf: es findet sich eine Blutvolumenvermehrung, die sich in einem Blutdruckanstieg und einer Erhöhung des zentralen Venendrucks äußert, eine Hämodilution mit Abfall der Serumelektrolyte (HERSCHKOWITZ, 1965; DODGE, 1960; SCHÖNHALS, 1973) sowie eine makroskopisch sichtbare Hämolyse. Diese Veränderungen sind nach Infusionsende mehr oder weniger reversibel. Auch im Liquor finden sich entsprechende partielle, reversible Veränderungen: Liquordilution und Liquorvermehrung (HOSSMANN, 1968) bei gleichzeitiger Abnahme

der Osmolarität und der Elektrolytkonzentration, wobei allerdings die Kaliumkonzentration weitgehend konstant bleibt (SCHÖNHALS, 1973), Verminderung der Eiweißkonzentration (STERN, 1966) und schließlich ein Anstieg des Liquordruckes (DODGE, 1960; STERN, 1966; PAPPUS, 1965; SCHÖNHALS, 1973).

Mit Hilfe der vorliegenden Untersuchungen sollten beim Hirnödem nach Wasserintoxikation die Veränderungen der Hirndurchblutung in Abhängigkeit vom Schweregrad des Ödems untersucht werden. Daß die regionale Hirndurchblutung parallel zur Zunahme des Wassergehaltes im Hirngewebe abnimmt, wurde bereits durch mehrere Arbeiten in unserer Klinik für das fokale Hirnödem am Patienten und im Tierversuch belegt (FREI, 1970; HADJIDIMOS, 1970; REULEN, 1972).

Darüberhinaus berichtete LEWIS (1972) über eine Hirndurchblutungsverminderung nach Wasserintoxikation. Doch fehlen bislang Angaben über die Beziehungen zwischen dem Wassergehalt des Hirngewebes und der Hirndurchblutung sowie dem Einfluß des Hirndruckes.

Durch die vorliegenden Untersuchungen wurde erneut bestätigt, daß die Wasserintoxikation über ein generalisiertes Hirnödem zu einer globalen Volumenvermehrung des Schädelinhaltes führt, die in erster Linie auf einer Vermehrung des Hirnvolumens beruht. In Übereinstimmung mit den Angaben anderer Autoren (van HARREVELD, 1966; WASTERLAIN I, 1968;) war der Wassergehalt im Hirngewebe der infundierten Wassermenge weitgehend proportional. Der Anstieg des CSFP während

der Wasserintoxikation korreliert ebenfalls mit dem Grad der Wasserintoxikation. Allerdings kam es bis zu einer Wasserintoxikation von ca. 150 ml/kg Körpergewicht zu keiner Änderung des cerebralen Perfusionsdruckes (CPP), da der MABP praktisch parallel zum CSFP anstieg. Der CPP lag somit während der gesamten Versuchsdauer völlig normal um 120 mmHg. Erst während oder nach einer Wasserintoxikation von 150 - 200 ml/kg Körpergewicht kam es regelmäßig zu einem plötzlichen und steilen Anstieg des CSFP und einer hochgradigen Verminderung des CPP. Mit der Entwicklung des Hirnödems trat bei unverändertem CPP eine Hirndurchblutungs-minderung auf trotz der mit der Wasserintoxikation einhergehenden Hämodilution und Blutvolumenvermehrung, die eher eine Durchblutungssteigerung bewirken sollte, wie die Kontrollversuche zeigten, bei denen physiologische Kochsalzlösungen infundiert wurden. Die Gegenüberstellung von Hirndurchblutung und Wassergehalt 2 Stunden nach Beendigung der Wasserintoxikation zeigt eine direkte Beziehung zwischen Hirndurchblutungsabnahme und Zunahme des Wassergehaltes im Hirngewebe. Erst nach einer Wasserintoxikation von 150 - 200 ml/kg Körpergewicht kommt es parallel mit dem Auftreten von Einklemmungserscheinungen und einem extremen Abfall des CPP zu einem steilen Abfall des rCBF.

Offensichtlich ist die Durchblutungs-minderung beim generalisierten Hirnödem nach Wasserintoxikation weitgehend unabhängig vom CPP. Damit stehen die Ergebnisse im Gegensatz zu den Durchblutungsmessungen nach intrakranieller Volumen-

vermehrung durch Liquorvermehrung (JENNETT, 1970; ZWETNOW, 1970; MILLER, 1972) oder nach Aufblasen eines supratentoriellen, subduralen oder epiduralen Ballons (LOWELL, 1971; JOHNSTON, 1972). Bei diesen Versuchen kam es bei erhaltener Autoregulation erst zu einer Hirndurchblutungsabnahme, wenn der CPP auf 30 - 50 mmHg gesenkt wurde ("compensatory line between venous compression and arterial dilatation", MILLER, 1972). Für die Durchblutungsabnahme bei den vorliegenden Experimenten kann also die intrakranielle Volumenzunahme allein noch nicht verantwortlich sein. Vermutlich ist eine Erhöhung des Gewebsdruckes bei Aufnahme von Flüssigkeit in das Hirngewebe bzw. die Schwellung der perivaskulären Astrozyten und Endothelzellen für eine Verengung der Strombahn und eine Erhöhung des Gefäßwiderstandes im kapillären oder postkapillären Bereich und damit für die Durchblutungsabnahme verantwortlich. Wenn die im Gefolge der Minderdurchblutung entstehende Gewebsazidose nicht (über eine präkapilläre Vasodilatation) zu einer Mehrdurchblutung bzw. der sog. "luxury perfusion" führt, so zeigt dies, daß im ödematösen Gewebe die normalen pH-bedingten Regulationsmechanismen verlorengegangen sind. Es fehlt also ein vergleichbarer kompensatorischer Regulationsmechanismus, wie er bei der Hirndrucksteigerung durch Liquorvermehrung bis zu einem CPP von 30 - 50 mmHg beobachtet wurde. Es wäre demnach anzunehmen, daß die Durchblutungsminde rung beim Hirnödem und bei der Liquordruckvermehrung auf verschiedene Pathomechanismen zurückzuführen ist. - Erst bei den schweren Formen des generalisierten Hirnödems (Wasserin-

toxikation von 150 - 200 ml/kg Körpergewicht) treten noch zusätzliche Faktoren hinzu, die für eine Hirndurchblutungsabnahme verantwortlich zu machen sind: plötzlicher CSFP-Anstieg mit CPP-Abfall, Herniation und Verlagerung von Hirnteilen mit Abklemmung und Abknickung von größeren Gefäßen (LANGFITT, 1965; SHAPIRO, 1966; MILLER, 1972), die schließlich bei unseren Experimenten zu Xenon-Clearance-Kurven geführt hatten, die für den Hirntod charakteristisch sind (BROCK, 1969; JORGENSEN, 1971; ZWETNOW, 1971; HADJIDIMOS, 1970).

Die vorliegenden Untersuchungen bestätigen und lassen verstehen, daß uns in der Klinik Zustände begegnen, bei denen der intrakranielle Druck erhöht bzw. der CPP erniedrigt, die Hirndurchblutung jedoch völlig normal ist (z. B. high-pressure hydrocephalus), auf der anderen Seite jedoch der CPP im Falle des Hirnödems völlig normal sein kann, während die Hirndurchblutung hochgradig vermindert ist. Damit wird deutlich, daß die Bestimmung des CPP allein keine Aussage über Hirndurchblutung oder Hirnfunktion zuläßt.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Durch intravenöse Infusion von Aqua dest., entsprechend 50, 100, 150 und 200 ml/kg Körpergewicht wurde bei vier Gruppen von je sechs Katzen ein generalisiertes Hirnödem von zunehmendem Schweregrad erzeugt und mittels der 133 -Xenon-Clearance bei geschlossenem Schädel die Hirndurchblutung bestimmt. Gleichzeitig wurde der cerebrale Perfusionsdruck (CPP = MABP-CSFP) gemessen.

Als Kontrollen dienten Tiere, bei denen 50 - 200 ml/kg Körpergewicht physiologische Kochsalzlösung infundiert wurden sowie scheinoperierte Tiere.

Für die Durchblutungsabnahme beim generalisierten Hirnödem nach Wasserintoxikation bei geschlossenem Schädel wurde ein zweiphasiger Verlauf beobachtet. In der ersten Phase nahm die Hirndurchblutung unabhängig vom CPP, der sich bei den gewählten Versuchsbedingungen zunächst nicht änderte, etwa parallel zur Zunahme des Wassergehaltes im Hirngewebe ab. In der zweiten Phase, d. h. bei der schweren Form des Hirnödems, die durch eine Wasserintoxikation von 150 - 200 ml/kg Körpergewicht erzeugt wurde, kam es zusätzlich zu einer Hirndruck- und Einklemmungssymptomatik mit einem Absinken des CPP auf Werte um 20 mmHg und schließlich zum Durchblutungsstop.

Als Ursache der Hirndurchblutungsverminderung in der ersten Phase wird eine Verengung der Strombahn im kapillären und postkapillären Bereich angenommen, die durch Erhöhung des Gewebsdruckes bei Aufnahme von Flüssigkeit in das Hirngewebe bzw. durch die Schwellung der perivaskulären Astrozyten und Endothelzellen zurückzuführen sein dürfte. In der zweiten Phase kommen offensichtlich zusätzliche Faktoren hinzu: Ein extremer CPP-Abfall und Herniation sowie Verlagerung von Hirnteilen mit Abklemmung und Abknickung von größeren Gefäßen.

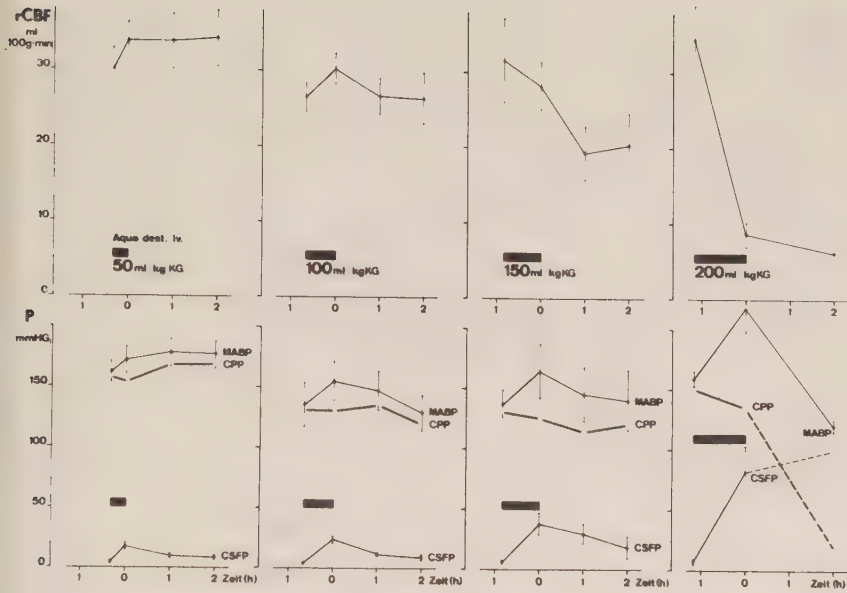


Abbildung 1: oben: rCBF vor, unmittelbar nach einer Wasserintoxikation von 50, 100, 150 und 200 ml/kg Körpergewicht sowie eine und zwei Stunden später;

unten: dazugehörige MABP-, CSFP- und CPP-Werte

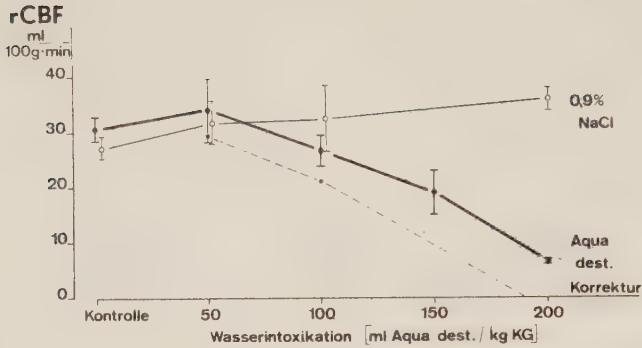


Abbildung 2: oben: rCBF zwei Stunden nach einer Wasserintoxikation von 50, 100, 150 und 200 ml/kg Körpergewicht (geschl. Kreise) bzw. nach Infusion von entsprechenden Mengen 0,9 %-igem NaCl (offene Kreise);

unten: dazugehörige MABP-, CSFP- und CPP-Werte

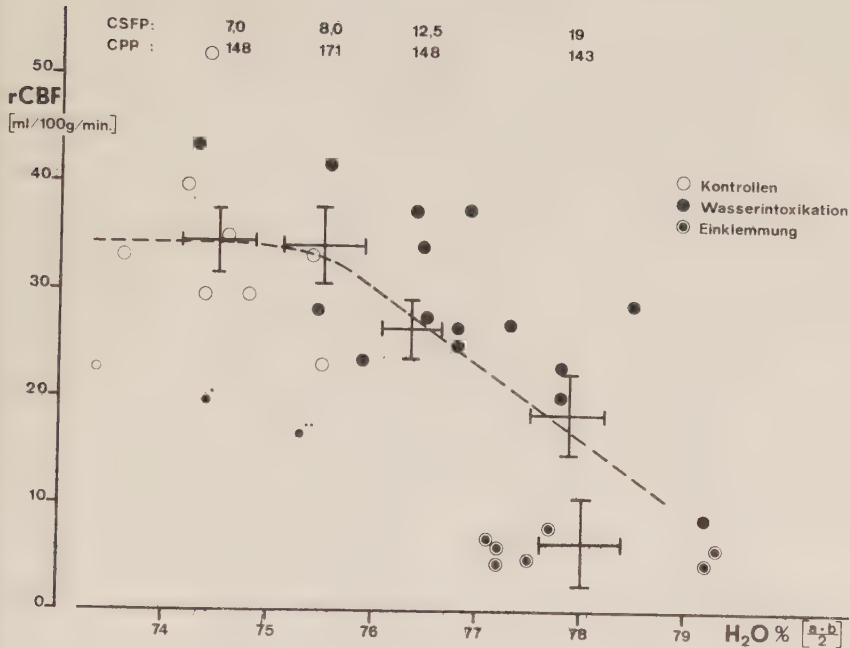


Abbildung 3: Gegenüberstellung vom Wassergehalt im Hirngewebe (Mittel aus Cortex (a) und Mark (b)) und rCBF zwei Stunden nach Wasserintoxikation von 50, 100, 150 und 200 ml/kg Körpergewicht. Die offenen Kreise stellen Einzelwerte von 7 Kontrolltieren nach Infusion von 100, 150 und 200 ml/kg Körpergewicht dar. Die Symbole bezeichnen Tiere, bei denen es während oder nach der Wasserintoxikation zu einer Tonsilleneinklemmung gekommen war (s. Text).

rCBF

Wasserintoxikation	vor der Infusion	nach der Infusion	1 h nach Infusion	2 h nach Infusion
50 ml Aqua dest./ kg KG	30,21 $\pm$ 2,57 (6)	33,87 $\pm$ 2,52 (5)	33,78 $\pm$ 3,73 (6)	34,21 $\pm$ 3,69 (6)
100 ml Aqua dest./ kg KG	26,53 $\pm$ 1,86 (6)	30,31 $\pm$ 2,10 (6)	26,77 $\pm$ 2,35 (6)	26,48 $\pm$ 2,78 (6)
150 ml Aqua dest./ kg KG	31,60 $\pm$ 5,66 (6)	28,16 $\pm$ 3,18 (4)	19,33 $\pm$ 3,59 (6)	20,41 $\pm$ 3,93 (6)
200 ml Aqua dest./ kg KG	34,60 $\pm$ 4,46 (6)	8,62 $\pm$ 1,56 (6)		6,58 $\pm$ 0,72 (6)

Tabelle 2: rCBF vor und nach der Wasserintoxikation mit 50, 100, 150 und 200 ml Aqua dest./kg Körpergewicht sowie 1 Stunde und 2 Stunden später.

Die Angaben erfolgen in ml/100 g FG $\cdot$ min. Es sind angegeben $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$. Anzahl der Einzelwerte in Klammern.

MABP

Wasserintoxikation	vor der Infusion	nach der Infusion	1 h nach Infusion	2 h nach Infusion
50 ml Aqua dest./ kg KG	162,5 ± 7,47 (6)	171,0 ± 8,72 (5)	178,3 ± 7,03 (6)	177,2 ± 8,88 (6)
100 ml Aqua dest./ kg KG	136,0 ± 17,96 (6)	155,0 ± 15,71 (6)	148,2 ± 16,42 (6)	129,0 ± 19,34 (5)
150 ml Aqua dest./ kg KG	137,5 ± 10,98 (6)	165,0 ± 22,17 (4)	146,0 ± 22,27 (5)	141,0 ± 25,22 (5)
200 ml Aqua dest./ kg KG	159,0 ± 6,34 (6)	218,0 ± 20,34 (5)	119,0 ± 5,15 (4)	

Tabelle 3: MABP vor, nach der Wasserintoxikation mit 50, 100, 150 und 200 ml Aqua dest./kg Körpergewicht sowie 1 Stunde und 2 Stunden später.

Die Angaben erfolgen in mmHg. Es sind angegeben $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, Anzahl der Einzelwerte in Klammern.

CSFP

Wasserintoxikation	vor der Infusion	nach der Infusion	1 h nach Infusion	2 h nach Infusion
50 ml Aqua dest. kg KG	3,9 $\pm$ 1,02 (6)	19,2 $\pm$ 3,02 (5)	9,8 $\pm$ 1,42 (6)	7,9 $\pm$ 1,06 (6)
100 ml Aqua dest. kg KG	3,8 $\pm$ 0,74 (6)	23,8 $\pm$ 2,86 (6)	12,1 $\pm$ 1,91 (6)	9,5 $\pm$ 2,70 (5)
150 ml Aqua dest. kg KG	6,5 $\pm$ 1,35 (6)	38,3 $\pm$ 9,38 (4)	30,2 $\pm$ 8,22 (5)	19,0 $\pm$ 7,23 (4)
200 ml Aqua dest. kg KG	7,8 $\pm$ 2,52 (6)	83,5 $\pm$ 20,33 (4)		

Tabelle 4: CSFP vor, nach der Wasserintoxikation mit 50, 100, 150 und 200 ml Aqua dest./kg Körpergewicht sowie 1 Stunde und 2 Stunden später.

Die Angaben erfolgen in mmHg. Es sind angegeben $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$. Die Anzahl der Einzelwerte in Klammern.

L I T E R A T U R

- BALDY-MOULINIER, M. et al.: EEG Frequency Content Related to Regional Blood Flow of Cerebral Cortex in Cat
Exp. Brain Res., 5, 55 - 60 (1968)
- BALDY-MOULINIER, M. et al.: "Blood flow of cerebral cortex in intracranial hypertension"
Scand. J. clin. Lab. Invest. 22,
Suppl. 102 (1968)
- BEKS, J. F. W.: Relationship between respiration and intracranial pressure in experimental brain oedema
Europ. Neurol. 2, 217 - 224 (1969)
- BERING, E.: Water exchange of central nervous system and cerebrospinal fluid
J. Neurosurg. 9, 275 - 287 (1952)
- BETZ, E. et al.: Interaktionen von Gehirndurchblutung, Liquordruck und Hirnvolumen
Med. Welt (Stuttgart) 23, 579-583 (1972)
- BETZ, E. et al.: Cerebral cortical blood flow during changes of acid-base equilibrium of the brain
J. appl. Physiol. 23, 726 - 733 (1967)

- BROCK, M. et al.: Cerebral blood flow and cerebral death
Acta Neurochir. 20, 195 - 209 (1969)
- BROCK, M. et al.: Regional cerebral blood flow and vascular reactivity in cases of brain tumor
in: Brain and Blood Flow (1970), S. 281-284
Hrsg.: RUSSELL, R. W. R.
Pitman-Verlag London
- BRUCE, D. et al.: Regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain metabolism in comatose patients
J. Neurosurg. 38, 131 - 144 (1973)
- CAVALLI-SFORZA, L.: Biometrie - Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik
III. Auflage, 1972
Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart
- CHRIST, R. et al.: The effect of intracranial pressure on perifocal hyperemia
in: Cerebral Blood Flow (1969), S. 184-186
Hrsg.: BROCK, M. et al.
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York
- CSERR, H.: Potassium change between cerebrospinal fluid plasma and brain
Amer. J. Physiol. 209, 1219 - 1226 (1965)
- CUTLER, R. et al.: Formation and absorption of cerebrospinal fluid in man
Brain Res. 91, 707 - 720 (1968)
- DODGE, P. et al.: Studies in experimental water intoxication
Arch. Neurol. (Chic.) 3, 513 - 529 (1960)

- EDERY, H.: Effects of nerve stimulation on outflow from aqueduct and cisterna during perfusion of the cerebral ventricles of the cat
J. Physiol. (Lond.) 161, 528 - 537 (1962)
- FOG, M.: Influence of intracranial hypertension upon the cerebral circulation
Acta Psychiat. scand. 8, 191 - 198 (1933)
- FOG, M.: The relationship between the blood pressure and the tonic regulation of the pial arteries
J. Neurol. Psychiatr. n. s. 1, 187 - 197 (1938)
- FREI, H.: Metabolit- und Elektrolytveränderungen im Gehirn nach hypo- und normovolämischer Blutdrucksenkung
Med. Diss., München (1969)
- FREI, H. et al.: Regional energy metabolism, tissue lactate content and rCBF in cold injury edema
Brain Blood Flow (1970), S. 125 - 129
Hrsg. RUSSELL, R. W. R.
Pitman-Verlag London
- GORDON, E. et al.: Global luxury perfusion in deeply comatose
in: Cerebral Blood Flow, 1969
Hrsg.: BROCK, M. et al.
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York

- GREENFIELD, J. et al.: Effect of acute increase in intracranial pressure on blood flow in the internal carotid artery of man
J. clin. Invest. 44, 1343 - 1351 (1943)
- HADJIDIMOS, A. et al.: Cessation of cerebral blood flow in total irreversible loss of brain function
in: Cerebral Blood Flow (1969), S. 209-212
Hrsgb.: BROCK, M. et al.
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York
- HADJIDIMOS, A. et al.: rCBF, tissue water content and tissue lactate in brain tumors"
Brain Blood Flow (1970), S. 378 - 385
Hrsgb.: RUSSELL, R. W. R.
Pitman-Verlag London
- HÄGGENDAL, E. et al.: Die Gehirndurchblutung bei experimenteller Liquordrucksteigerung
Acta Neurochir. (Wien) 16, 163 (1967)
- HÄGGENDAL, E. et al.: Effects of varied cerebrospinal fluid pressure on cerebral blood flow in dogs
Acta physiol. scand. 79, 262 - 271 (1970)
- HÄGGENDAL, E. et al.: Prolonged cerebral hyperemia after periods of increased cerebrospinal fluid pressure in dogs
Acta physiol. scand. 79, 272 - 279 (1970)

- HARPER, A. M.: Autoregulation of cerebral blood flow: influence of the arterial blood pressure on the blood flow through the cerebral cortex
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 29, 398 (1966)
- HARREVELD, van, A. et al.: Water and electrolytes in hydrated grey and white matter
Brain Res. 4, 81 - 86 (1967)
- HEIPERTZ, R.: Die Veränderungen der örtlichen Hirndurchblutung bei gezielten Kälteschäden an der Großhirnrinde der Katze
Med. Diss., Mainz 1970
- HEISKANEN, O.: Cerebral acute arrest caused by acute increase of intracranial pressure
Acta physiol. scand. 40, Suppl. 7 (1964)
- HEKMATRANAH, J.: Cerebral circulation and perfusion in experimental increased intracranial pressure
J. Neurosurg. 32, 21 - 29 (1970)
- HERSCHKOWITZ, N. et al.: Biochemical and electrophysical studies in experimental cerebral edema
Brain Res. 88, 557 - 584 (1965)
- HOEDT-RASMUSSEN, K. et al.: Regional cerebral blood flow in man by intraarterial injection of radio-active inert gas
Circulat. Res. 18, 237 - 247 (1966)

- HOEDT-RASMUSSEN, K.: Regional cerebral blood flow and the intraarterial injection method
Acta neurol. scand. 43, Suppl. 27 (1967)
- HOHENEGGER, M. et al.: Experimentelle Untersuchungen über die Wasseraufnahme von Hirngewebe im Vergleich zu anderen Organgeweben bei extremer intra- und extrazellulärer Überwässerung
Arch. Psychiat. Nervenkr. 209, 443 - 449 (1967)
- HOSSMANN, K.: Neurophysiologisch-morphologische Untersuchungen am hydrämischen Hirnödem der Katze
Acta neuropath. (Berl.) Suppl. IV (1968)
125 - 130
- HUTTEN, H.: Persönliche Mitteilung (1972)
- INGVAR, D. et al.: Quantitative determination of regional cerebral blood flow in man
Lancet 7, 806 - 807 (1961)
- INGVAR, D. et al.: Regional blood flow of the cerebral cortex determined by Krypton ⁸⁵
Acta physiol. scand. 54, 325 - 338 (1962)
- INGVAR, D. et al.: Increase of regional cerebral blood flow during mental effort in normal and in patients with focal brain disorders
Exp. Brain Res. 3, 195 - 211 (1967)

- JENNET, W. et al.: Relation between rCBF and CPP
Brit. J. Surg. 57, 390 (1970)
- JOHNSTON, H. et al.: The effect of monnitrol on intracranial
pressure and cerebral blood flow
in: Intracranial Pressure
Hrsgb.: BROCK, M. et al., 1972
- JORGENSEN, E. O. et al.: Kriterier for død
Særtryk fra Nordisk Medicine 86,
1549 - 1560 (1971)
- KAHN, A.: Effects of variations in intracranial
pressure
Arch. Neurol. (Chic.) 51, 508 - 527 (1944)
- KETY, S. et al.: The effects of increased intracranial
pressure on cerebral circulatory
functions in man
J. clin. Invest. 27, 493 - 499 (1948)
- KETY, S.: Observations of the validity of a two
compartmental model of the cerebral
circulation
Acta neurol. scand. Suppl. 19 (1965)
85 - 87
- KJÄLLQUIST, A. et al.: Effects of increased intracranial
pressure on cerebral blood flow and
on cerebral venous PO_2 , PCO_2 , pH,
lactate and pyruvate in dogs
Acta physiol. scand. 75, 267 - 275 (1969)

- KJÄLLQUIST, A. et al.: Effects of increased intracranial pressure on cerebral blood flow and on cerebrospinal fluid, HCO_3 , pH, lactate and pyruvate in dogs
Acta physiol. scand. 75, 345 - 352 (1969)
- KLATZO, J.: Neuropathological aspects of brain edema
J. Neuropath. exp. Neurol. 26, 1 - 14 (1967)
- LANGFITT, T. et al.: Non-filling of cerebral vessels during angiographie correlation with intracranial pressure
Acta neurochir. (Wien) 14, 96 - 104 (1965)
- LANGFITT, T. et al.: Cerebral vasomotor paralysis produced by intracranial hypertension
Neurology (Minneap.) 15, 622 - 641 (1965)
- LASSEN, N. et al.: The blood flow of the cerebral cortex determined by radioactive Krypton⁸⁵
Experimenta (Basel) 17, 42 - 43 (1961)
- LASSEN, N.: Quantitative determination of regional cerebral blood flow in man
Lancet 7, 806 - 807 (1961)
- LASSEN, N. et al.: Regional cerebral blood flow in man determined by Krypton⁸⁵
Neurology (Minneap.) 13, 719 - 727 (1963)
- LEWIS, H. et al.: Regional cerebral blood flow in increased intracranial pressure produced by increased cerebrospinal fluid volume, intracranial mass and cerebral edema
in: Cerebral Blood Flow (1972), S. 160-164
Hrsgb.: BROCK, M. et al.
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York

- LOWELL, H. et al.: Effects of increased intracranial pressure on cerebrovascular hemodynamics
J. Neurosurg. 34, 760 - 769 (1971)
- LUNDBORG, N. et al.: Clinical investigation on interrelation between intracranial pressure and intracranial hemodynamics
Progr. Brain Res. 30, 69 - 75 (1968)
- LUSE, S. et al.: Electron microscopy of the brain in the experimental edema
J. Neurosurg. 17, 439 - 446 (1960)
- LUSE, S. et al.: Brain ultrastructure in hydration and dehydration
Arch. Neurol. (Chic.) 4, 139 - 152 (1961)
- MATAKAS, F. et al.: Cerebral blood flow during increased subarachnoid pressure
Acta neurochir. (Wien) 25, 19 - 36 (1971)
- MEINIG, G. et al.: Induction of filtration edema by extreme reduction of cerebrovascular resistance associated with hypertension
Europ. Neurol. 8, 97 - 103 (1971)
- MEINIG, G. et al.: Der Einfluß des lokalen und generalisierten Hirnödems auf die regionale Hirndurchblutung
Vortrag beim Donau-Symposion für Neurologie in Wien, 6. - 9. Oktober 1971
(nicht veröffentlicht)

- MEINIG, G. et al.: Relation between regional cerebral blood-flow, local tissue water and local lactate in cerebral edema
Vortrag bei der 22. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie in Düsseldorf, 1971
- MEINIG, G. et al.: Changes of cerebral hemodynamics and energy metabolism during increased CSF-pressure and edema
Vortrag beim First International Symposium on Intracranial Pressure, Hannover
27. - 29. Juli 1972
- MILLER, A. et al.: Brain oxygenation in the rat during hyperventilation with air and with low-O₂-mixtures
Amer. J. Physiol. 219, 798 - 801 (1970)
- MILLER, J. et al.: Concepts of cerebral perfusion pressure and vascular compression during intracranial hypertension
Progr. Brain Res. 35 (1972)
- NOELL, W. et al.: Zur Hämodynamik der Gehirndurchblutung bei Liquordrucksteigerung
Arch. Psychiatr. Nervenkr. 180, 713-730 (1948)
- OECONOMOS, D. et al.: rCBF studies in intracranial tumors
in: Cerebral Blood Flow, 1969, S. 172-175
Hrsg.: BROCK, M. et al.
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York

- OBRADOR, S. et al.: Experimental swelling of the brain
Arch. Neurol. Psychiat. 49, 826 - 830 (1943)
- PÖLL, W.: Die Veränderungen der lokalen Hirndurchblutung bei der Katze in Hypothermie
Med. Diss., Mainz 1971
- PAPPIUS, H.: The distribution of water in brain tissue swollen in vitro and in vivo
Progr. Brain Res. 15, 135 - 148 (1965)
- POLLAY, M. et al.: Effect of the CSF sink on thiocyanate concentration gradient in brain
Amer. J. Physiol. 219, Nr. 3 (1970)
- REULEN, H. J. et al.: The effect of dexamethasone on water and electrolyte content and on rCBF in perifocal brain edema in man
in: Steroids and Brain Edema (1972), S.239-252
Hrsg.: REULEN, H. J. et al.
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York
- RINSBERG, J. et al.: Regional changes in cerebral blood volume during mental activity
Exp. Brain Res. 5, 72 - 78 (1968)
- ROTH, E. et al.: Metabolitkonzentration im Herz, Gehirn, Niere und Leber des Hundes bei kontrollierter Hypertension
Z. ges. exp. Med. 144, 258 - 272 (1967)

- SHAPIRO, H. M. et al.: Compression of cerebral vessels by intracranial hypertension II. Morphological evidence for collapse of vessels
Acta Neurochir. 15, 223 - 233 (1966)
- SOKOLOFF, L. et al.: The effect of mental arithmetic on cerebral circulation and metabolism
J. clin. Invest. 34, 2, 1101-1108 (1955)
- SCHMIDT, C. F.: The cerebral circulation in health and disease
Thomas C C, Springfield, I 11, 78 (1950)
- SCHNEIDER, M.: Zur Pathophysiologie des Gehirnkreislaufs in: Kreislaufstörungen des Zentralnervensystems
Hrsg.: TÖNNIS, W. et al.
Acta Neurochir. Suppl. VII, 34 - 50 (1961)
- STERN, W.: Osmolarity of brain tissue and its relation to brain balk
Amer. J. Physiol. 206, 1 - 7 (1964)
- STERN, W. et al.: A study of the role of osmotic gradients in experimental cerebral edemas
J. Neurosurg. 24, 57 - 60 (1966)
- SWANSON, A. et al.: Acute encephalopathy due to water intoxication
New. Engl. J. Med. 258, 831 - 834 (1958)

- TORACK, R.: The fine structure of the cerebral fluid accumulation swelling secondary to cold injury
Amer. J. Path. 35, 1135 - 1147 (1958)
- WAHL, M. et al.: Micropuncture evaluation of the importance of perivascular pH for the arteriolar diameter on the brain surface
Pflügers Arch., 316, 152 - 163 (1970)
- WASTERLAIN, C. et al.: Cerebral edema in water intoxication
Arch. Neurol. (Chic.) 19, 71 - 78 (1968)
- WASTERLAIN, C. et al.: Cerebral edema in water intoxication
Arch. Neurol. (Chic.) 19, 79-87 (1968)
- WEINSTEIN, J. et al.: Vasopressor response to increased intracranial pressure
Neurology (Minneap.) 14, 1118 (1964)
- WEINSTEIN, J. et al.: Experimental study of patterns of brain distortion and ischemia produced by an intracranial mass
J. Neurosurg. 28, 513 - 521 (1968)
- WENDER, M. et al.: Electrolytes of the Brain in water intoxication
Europ. Neurol. 1, 131 - 136 (1968)
- WOLFF, R. et al.: The cerebral circulation - observations of the pial circulation during changes in intracranial pressure
Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) 20, 1035 - 1047 (1928)

- ZAREN, A. et al.: Experimental ischemic brain swelling
J. Neurosurg. 32, 227 - 235 (1970)
- ZIERLER, K.: Equations for measuring blood flow by
external monitoring of radioisotopes
Circulat. Res. 16, 309 - 321 (1965)
- ZWETNOW, N. et al.: Elimination of autoregulation following
a period of pronounced intracranial hy-
pertension
Scand. J. clin. Lab. Invest. 22, Suppl. 102,
1968
- ZWETNOW, N.: CBF autoregulation to blood pressure and
intracranial pressure variations
Scand. J. clin. Lab. Invest. 22, Suppl. 102,
1968
- ZWETNOW, N.: CBF during intracranial hypertension related
to tissue hypoxia and to acidosis in cerebral
extracellular fluid
Progr. Brain Res. 30, 87 - 92 (1968)
- ZWETNOW, N.: Effects of increased CSFP on the blood flow
and the energy metabolism
Acta physiol. scand. Suppl. 339,
1 - 31 (1970)

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. K. SCHÜRMANN danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes in der Neurochirurgischen Klinik und für die Übernahme des Korreferates.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. H. J. REULEN für die interessante Themenstellung und die fortlaufenden Beratungen während der Versuche.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. G. MEINIG für die Unterstützung und Hilfeleistung bei den Tierversuchen sowie seine Hilfe bei der Formulierung der Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 18. September 1944 wurde ich als Sohn des Dipl.-Landwirtes Christoph Magawly und seiner Ehefrau Margarete, geb. Rewerts, in Celle geboren. Nach dem Besuch der Celler Volksschule von 1951 bis 1955 war ich Schüler des Gymnasiums Ernestinum Celle bis 1958. Von 1958 besuchte ich die König-Heinrich-Schule in Fritzlar, ab 1960 das Gymnasium für Jungen in Hamburg-Eppendorf. 1963 wurde ich auf die Paul-Gerhardt-Schule in Dassel umgeschult, an der ich im Februar 1965 die Reifeprüfung ablegte. Im Anschluß an die Reifeprüfung leistete ich bis zum 31. 3. 1967 den Wehrdienst bei der Bundeswehr ab und nahm zum Sommersemester 1967 das Studium der Zahnheilkunde an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz auf. Nach der Naturwissenschaftlichen Vorprüfung 1968 und der Zahnärztlichen Vorprüfung 1969 habe ich am 27. 6. 1972 die Zahnärztliche Prüfung an der Johannes Gutenberg-Universität bestanden.

Seit dem 1. August 1972 bin ich als Wissenschaftlicher Assistent an der Zahnärztlichen-Chirurgischen Abteilung der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten in Mainz angestellt.

Im Oktober 1972 heiratete ich die Krankengymnastin Monika Wilcke.

